УДК 617.55:614.252

Біль у животі: що необхідно знати сімейному лікарю

І.Г. Палій, С.В. Заїка
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Стаття присвячена проблемі абдомінального болю у практиці сімейного лікаря. Розглянуті основні причини та механізми виникнення, клінічні прояви, алгоритм діагностики і тактика лікування. Детально висвітлені механізми виникнення спазму гладкої мускулатури травного тракту (ТТ) та роль різних факторів, зокрема, серотоніну у цьому. Розглянуті переваги і недоліки різних міотропних спазмолітиків. Представлені переваги селективного блокатора 5-HT_{1a} рецепторів серотоніну – альверину цитрату у лікуванні спазму гладкої мускулатури кишечнику. Проведено аналіз результатів використання комбінації альверину цитрат/симетикон як при гіпертонічній і гіперкінетичній дискінезії верхніх відділів ТТ (включно із біліарними протоками та сфінктером Одді), так і при гіпертонічній і гіперкінетичній дискінезії нижніх відділів ТТ.

Ключові слова: *біль у животі, діагностика болю в животі, міотропні спазмолітики, селективний блокатор 5-HT_{1a} рецепторів серотоніну, альверину цитрат, симетикон, Метеоспазміл.*

Біль у животі є достатньо поширеним симптомом, який змушує пацієнтів звертатись як до сімейного лікаря, так і в лікарні швидкої медичної допомоги. Це засвідчили проведені у Сполучених Штатах Америки статистичні опитування населення на предмет ступеня важкості та поширеності симптомів, що характеризують захворювання органів травлення [24, 37]. Крім того, біль у животі як провідний симптом серед порушень органів травлення у США, з 2009 року вийшов на друге місце серед найбільш поширених симптомів під час амбулаторних візитів.

У соціологічних дослідженнях, які були проведені у Великобританії, встановлено, що 25% населення відзначає періодичний біль у животі. Наявність болю в животі у 20% пацієнтів з цим симптомом є причиною направлення їх на виконання як верхньої ендоскопії, так і колоноскопії [27].

Біль у животі є типовим симптомом як для органічних уражень органів травлення, так і для функціональних захворювань травного тракту (ТТ). Поширеність функціональних захворювань серед населення становить 15–25%. При цьому біль у животі є найбільш частим і найбільш важким симптомом для лікування функціональних захворювань органів травлення, який щороку потребує значних фінансових витрат близько $16,6 млрд у США і 28,4 млрд євро в Європі [21, 31].

Отже, біль у животі є провідним симптомом, який свідчить про наявність органічної патології або функціональних розладів органів травлення, і незалежно від причини є актуальною проблемою як для лікарів загальної практики–сімейної медицини, так і гастроентерологів та хірургів.

Для розуміння причин виникнення болю в животі необхідно розглянути фізіологічні особливості іннервації ТТ та чинників, які до цього призводять.

Слід зазначити, що у формуванні болю в животі беруть участь два типи рецепторів: вісцеральні больові рецептори та закінчення чутливих нервових волокон, подразнення яких викликає формування ноцицептивного або невропатичного болю відповідно.

Вісцеральні больові рецептори поділяють на три типи [11]:

- високопорогові механорецептори – реагують тільки на значний стимул, яким, наприклад, є м'язовий спазм;
- ноцирецептори «інтенсивності» – реагують на незначні подразники, вони є тими пусковими чинниками, що можуть стати тригерами виникнення м'язового спазму;
- «німі» ноцирецептори – активуються тільки при пошкодженні тих тканин, де вони розміщені.

Слизова оболонка шлунка та кишечнику не містить больових рецепторів і тому не реагує на подразники. У зв'язку з цим, при виконанні біопсії ТТ пацієнти не відчувають болю.

Больові рецептори, що іннервують порожнисті органи, розташовані у м'язовій стінці. Враховуючи наведене вище слід зазначити, що стимулом для подразнення больових рецепторів порожнистих органів буде їхнє розтягнення (наприклад, при метеоризмі) або інтенсивне спастичне скорочення м'язового шару (жовчна колька, кишкова колька), або безпосередній вплив подразника (наприклад, хлористоводнева кислота) на нервові закінчення, розташовані на дні виразкового дефекту [4, 5].

Больові рецептори, подібні до больових рецепторів порожнистих органів, розміщені в капсулах паренхіматозних органів (печінка, селезінка, нирки). Для виникнення їхнього подразнення має відбутися швидке розтягнення капсули (наприклад, збільшення печінки при гострому вірусному гепатиті, або тромбоз селезінкової вени). Тоді як при повільному розтягненні відбувається адаптація рецепторів і відповідного больового відчуття не виникає.

Крім зазначеного вище, больову чутливість мають брижа та парієнтальна очеревина, тоді як вісцеральна очеревина та великий сальник такої іннервації позбавлені.

Окремо слід зазначити, що зниженню порогу чутливості больових рецепторів можуть сприяти різноманітні біологічно активні речовини та медіатори, які виділяються при запаленні (серотонін, гістамін, лейкотрієни та простагландини) [4, 6].

Існує низка етіологічних чинників, які можуть викликати біль у животі. Зокрема, ішемія органів черевної порожнини також буде призводити до виникнення болю в животі за рахунок підвищення концентрації тканинних метаболітів у ділянці чутливих закінчень де він виник.

Больові рецептори має також і адвентиція великих судин, які реагують на розтягнення самої судини, що і проявляється болем, наприклад, у разі виникнення аневризми черевного відділу аорти.

Необхідно пам'ятати, що біль у животі може виникати при безпосередньому проростанні пухлинами черевної порожнини чутливих закінчень нервових волокон, подразнення яких буде спричинювати формування відповідного невропатичного болю [5, 11].

Залежно від провідного патофізіологічного механізму виникнення та особливостей дії пошкоджувального фактору виділяють 4 основних типи болю в животі:

- вісцеральний;
- парієтальний (соматичний);
- відображений;
- психогенний [4, 10, 38].

Вісцеральний біль виникає за наявності патологічних стимулів, пов'язаних із патологією органів черевної порожнини і проводиться симпатичною нервовою системою. Пусковими чинниками для виникнення цього типу болю є: швидке підвищення тиску в порожнистому органі та розтягнення його стінки (найбільш часта причина) або спазм ділянки органа, розтягнення капсули паренхіматозного органу, розтягнення брижі та судинні порушення.

Клінічні прояви: у випадках переважання гіпертонічної і гіперкінетичної дискінезії порожнистого органа (неускладнена пептична виразка, жовчна колька, синдром подразненої товстої кишки, неспецифічний виразковий коліт та хвороба Крона, функціональні порушення сфінктеру Одді) характер болю може бути гострим, тупим, переймоподібним або пекучим. За локалізацією розлитий, не визначений, частіше по серединній лінії. Триває такий біль від кількох хвилин до місяців. Може мати певну ритмічність, пов'язану із споживанням їди, добою, актом дефекації. При пальпації відзначається болючість у місці локалізації болю. Симптоми подразнення очеревини відсутні.

При ***гіпомоторній дискінезії порожнистого органа*** (гастродуоденостаз, гіпомоторна дискінезія кишечнику, функціональні порушення жовчного міхура за гіпомоторним типом) спостерігається тиснучий, тупий, монотонний біль. За локалізацією розлитий, не визначений, частіше по серединній лінії. Тривалість болю – від тижнів до місяців. Ритмічність відсутня. Під час пальпації відзначається болючість у місці локалізації. Симптоми подразнення очеревини негативні.

При ***розтягненні капсули або брижі порожнистого органа*** (гострий панкреатит, ураження лімфатичних вузлів, гострий гепатит, пухлини органів черевної порожнини) спостерігається гострий, колючий, ріжучий кинджальний біль. Локалізація частіше розлита, однак може відповідати проекції ураженого органа. За тривалістю – від тижнів до місяців. Може мати певну ритмічність, посилюється під час фізичного навантаження, зміні положення тіла, у нічні години. Під час пальпації відзначається болючість в ураженому органі. Відсутні симптоми подразнення очеревини.

Парієтальний (соматичний) біль виникає при подразненні парієнтального листка очеревини. Виникнення цього типу болю пов'язане із пошкодженням черевної стінки і/або очеревини (перфорація шлунка або кишечнику, деструктивний холецистит, перитоніт, пухлини з ураженням парієнтального листку очеревини).

Клінічні прояви: характер болю гострий, кинджальний, інтенсивний. Локалізація від точкової в місці ураження органу до поширеної (залежить від площі ураження очеревини). Біль постійний без будь-якої ритмічності. Спостерігаються симптоми подразнення очеревини.

Відображений біль спостерігається у різних ділянках, віддалених від патологічного вогнища (проходження каменю по сечоводу або защемлення тонкої або товстої кишки), а також при захворюваннях, які не пов'язані з черевною порожниною (нижньодольова пневмонія або абдомінальна форма інфаркту міокарда). За такого типу болю больові відчуття передаються на центральні шляхи аферентних нейронів, таким чином виникає картина болю у тих чи інших ділянках живота.

Психогенний біль виникає за відсутності вісцеральних або соматичних причин, або останні відіграють роль пускового чинника. Особлива роль у виникненні цього стану належить депресії, яка має прихований перебіг.

Клінічні прояви: характерними ознаками такої форми болю є тривалість, монотонність, дифузний характер, а також поєднання з болем інших локалізацій: біль у спині, головний біль або біль в усьому тілі. Спостерігається висока ефективність антидепресантів (особливо інгібіторів зворотного захоплення серотоніну). Слід зазначити, що психогенний біль припиняється під час сну хворого і знову виникає після пробудження [2].

Проводячи діагностичний пошук причин виникнення болю в животі, лікарі загальної практики–сімейної медицини, лікарі швидкої медичної допомоги та гастроентерологи повинні пам'ятати патофізіологічні механізми його виникнення та відповідні клінічні прояви.

Крім того, обстежуючи пацієнта з болем у животі, необхідно враховувати прогностичне значення різних типів болю задля небезпеки життя хворого у найближчій перспективі, виключаючи у першу чергу у кожного конкретного пацієнта ті чинники, що можуть бути причиною виникнення парієтального (соматичного) та віддзеркаленого болю.

При парієтальному (соматичному) болю у більшості випадків характерна наявність симптомів подразнення очеревини, а при перфорації порожнистого органа спостерігається зникнення тупого перкуторного звуку над проекцією печінки (свідчить про наявність вільного газу в черевній порожнині). Крім зазначених вище симптомів при парієтальному механізмі виникнення болю в животі, як правило, спостерігаються зміни загального стану пацієнта у вигляді профузного холодного потовиділення, тахікардії і гіпотонії.

Для діагностики відображеного болю в животі усім хворим з відповідними симптомами, незалежно від їхнього загального стану, необхідно провести: рентгенографію органів грудної клітини (виключаємо нижньодольову пневмонію та аневризму грудного відділу аорти), електрокардіографію (виключаємо абдомінальну форму інфаркту міокарда) та загальний аналіз сечі (виключаємо патологію нирок).

N.B.! У випадку виявлення причин, що спричинили виникнення у хворого парієтального (соматичного) або відображеного болю, пацієнта необхідно спрямувати на лікування у відділення відповідного профілю [11].

При обстеженні пацієнтів із вісцеральним механізмом болю в животі, аналізуючи їхні симптоми та плануючи обстеження, необхідно враховувати наявність або відсутність симптомів небезпеки («червоних прапорців»).

До симптомів небезпеки «червоних прапорців» належать: дисфагія та одинофагія, немотивоване схуднення, нудота та блювання, вживання нестероїдних протизапальних препаратів, кров у випорожненнях, симптоми підгострої кишкової непрохідності, вік хворих після 40 років, анемія, збільшення ШОЕ та лейкоцитоз [6, 7].

N.B.! У разі виявлення симптомів «червоних прапорців» пацієнти з болем у животі мають обов'язково пройти інструментальні дослідження залежно від локалізації симптомів. При симптомах, які свідчать про ураження верхніх відділів ТТ, виконують верхню ендоскопію, за наявності симптомів ураження товстої кишки – колоноскопію [6, 7].

Лікувальна тактика при вісцеральному механізмі болю в животі повинна будуватися залежно від того, які ураження (органічні чи функціональні) діагностовані у пацієнта, які види порушення моторки ТТ переважають при цьому.

Так, наприклад, при гіпомоторній дискінезії порожнистих органів ТТ потрібно використовувати прокінетики різних груп.

Однак більш частим функціональним порушенням, у тому числі і в хворих із органічною патологією органів трав-

Механізми дії основних блокаторів гладких м'язів порожнистих органів ТТ

Етапи скорочення гладких м'язів	Вплив на етап скорочення для досягнення спазмолітичної дії	Фармакопрепарати
Активація М-холінорецепторів	М-холінолітики	Атропін, Платифілін, Пірензепін, Прифінію бромід
Активація 5НТ-рецепторів серотоніну	Блокатори $5HT_{1A}$-рецепторів серотоніну	Альверину цитрат
Відкриття натрієвих каналів	Блокатори Na^+-каналів	Мебеверин
Відкриття кальцієвих каналів	Блокатори Ca^{2+}-каналів	Альверину цитрат, Пінаверіум бромід, Отилонія бромід
Мобілізація і поступлення Ca^{2+} із внутрішньоклітинних депо в цитоплазму, вихід K^+ із клітини	Блокатори Na^+-каналів	Мебеверин
Активація фосфодіестерази та забезпечення енергією скорочення м'яза	Блокатор фосфодіестерази	Дротаверин, Папаверин
Регуляція м'язового скорочення за участю опіатних рецепторів	Блокатори m і d та активатори k-рецепторів	Тримебутин

лення, є гіпертонічна і гіперкінетична дискінезія порожнистих органів ТТ. Спастична дискінезія гладкої мускулатури спричинює збільшення внутрішньопросвітного тиску і, як наслідок, порушення нормальної перистальтики, що створює передумови для виникнення болю і диспепсичних розладів (закреп, метеоризм, печія, відрижка, нудота, іноді блювання). При цьому інтенсивність болю і важкість диспепсичних порушень пропорційна швидкості наростання і висоті тиску в порожнистому органі [11].

Серед хворих, що звертаються як до лікарів загальної практики–сімейної медицини, так і до гастроентерологів, близько 50% мають симптоми, які зумовлені гіпермоторною, і в першу чергу спастичною дискінезією гладкої мускулатури ТТ. Класичним прикладом такої ситуації може бути синдром подразненої товстої кишки, а для біліарної системи – функціональні розлади жовчного міхура та сфінктеру Одді [21, 22].

Окремо слід відзначити роль газоутворення у патогенезі виникнення больового синдрому. Відомо, що внаслідок життєдіяльності мікроорганізмів у просвіті тонкої та товстої кишки постійно утворюється певна кількість газів. Із фізіологічної точки зору, утворені гази є природними стимуляторами скорочення гладких м'язів кишечнику і формування перистальтичної хвилі, результатом якої є акт дефекації та відходження надлишку газів.

Однак у патологічних умовах м'язового спазму кишка втрачає нормальну перистальтичну активність, що призводить до зменшення відходження газів, тоді як їхнє утворення продовжується, збільшуючи таким чином внутрішньопросвітний тиск. Виникає певне «хибне коло» і, як результат, – збільшення болю, збільшення метеоризму і виражене здуття живота [5, 6].

Враховуючи наведені вище дані, для симптоматичного і патогенетичного лікування вісцерального болю з переважанням гіпертонічної і гіперкінетичної дискінезії порожнистого органу доцільно використовувати препарати, які блокують скорочення гладких м'язів порожнистих органів ТТ, знімають спазм та зменшують біль у животі [1].

Перед визначенням оптимального препарату для лікування спазму гладкої мускулатури порожнистих органів ТТ доцільно розглянути механізм скорочення м'язового волокна. Відомо, що скоротлива функція м'язового волокна знаходиться у прямій залежності від концентрації цитозольного Ca^{2+}. Крім того, головною умовою, необхідною для скорочення м'язового волокна, є висока активність фосфодіестерази, яка бере участь у розщепленні цАМФ і забезпечує енергією процеси з'єднання актину та міозину. Транспорт іонів кальцію забезпечується через спеціальні кальцієві канали. У цілому, у регуляції скорочення м'язового волокна беруть участь ацетилхолін, норадреналін, серотонін, холецистокінін, мотілін, m-, d- і k-опіатні рецептори міоцитів.

Серед усіх гуморальних регуляторів кишкової перистальтики виділяють серотонін або 5-гідрокситриптофан (5-НТ). Він добре вивчений сучасною наукою щодо впливу на кишкову моторику і секрецію через центральні та периферійні нейромедіаторні шляхи [19]. Серотонін належить до моноамінових нейромедіаторів, він є головним посередником у фізіології психічного стану та настрою, а також одним із регуляторів функції судин та моторики органів травлення. Найбільший вміст 5-НТ спостерігається у тромбоцитах, ТТ та центральній нервовій системі. Він синтезується у ТТ і зберігається в ентерохромафінних клітинах (90%), у нейронах кишечнику (10%) [14].

Серотонін реалізує власну активність шляхом активації серотонінових (5-НТ) рецепторів. Виділяють 7 основних видів 5-НТ рецепторів, серед яких 5 знаходяться у ТТ ($5\text{-}HT_1$, $5\text{-}HT_2$, $5\text{-}HT_3$, $5\text{-}HT_4$, $5\text{-}HT_7$). Кожний клас має ще декілька підкласів ($5\text{-}HTR_{1A}$, $5\text{-}HTR_{1B}$, $5\text{-}HTR_{1D}$, $5\text{-}HTR_{1E}$, $5\text{-}HTR_{1F}$, $5\text{-}HTR_{2A}$, $5\text{-}HTR_{2B}$ та $5\text{-}HTR_{2C}$) [20, 28]. Серед них близько 80% від загальної кількості 5-НТ рецепторів перебувають в ентерохромафінних клітинах. Слід зазначити, що синтез і депонування серотоніну відбувається також в ентерохромафінних клітинах (90%) і ще 10% – у нейронах кишечнику [15, 35].

Сигналом для вивільнення серотоніну із депо є відповідь на хімічне та механічне подразнення слизової оболонки кишечнику (споживання їжі або зміна тиску в кишці). Із ентерохромафінних клітин серотонін виділяється у кров, а потім потрапляє у просвіт кишки і всмоктується її стінками [29]. Він стимулює кругові та повздовжні м'язи шлунка, дванадцятипалої, порожнистої та здухвинної кишок. Зокрема, у тонкій кишці серотонін стимулює скорочення циркулярних м'язів протягом першої манометричної фази, що в подальшому активує швидкі моторні комплекси і запускає перистальтику всього кишечнику [30, 32].

У товстій кишці серотонін стимулює рухливість протягом усієї довжини кишки, викликаючи фазові скорочення [17].

Крім того, під час звільнення серотоніну з ентерохромафінних клітин додатково відбувається активація вагусних рефлексів: перистальтичних, секреторних, судиннорозширювальних [13].

Таким чином, досягти міорелаксації гладких м'язів органів травлення можна шляхом блокування рецепторів і каналів, які відповідають за транспорт іонів Na^+ та Ca^{2+}, або ж

за рахунок блокування активності 5-НТ рецепторів серотоніну і фосфодіестерази. Класифікація препаратів, які впливають на тонус гладких м'язів наведена у таблиці [11].

Слід зазначити, що у разі блокування одного рецептора або одного каналу залишається можливість активації скорочення гладкого м'язу шляхом активації інших рецепторів або каналів. Тоді як використання препаратів із декількома механізмами дії буде посилювати терапевтичний знеболювальний ефект, пов'язаний із спазмом гладкої мускулатури ТТ.

Враховуючи значення серотоніну у регуляції моторики органів травлення при лікуванні спазму гладкої мускулатури шлунка та кишечнику доцільно використовувати блокатори 5-НТ рецепторів серотоніну.

Проте відома низка проблем із використанням цієї групи препаратів.

По-перше, існує велике різноманіття типів і підтипів 5-НТ рецепторів, блокування яких може викликати крім терапевтичного ефекту ще й деякі небажані явища.

По-друге, 5-НТ рецептори розташовані не тільки у ТТ, але й в головному та спинному мозку, серці і судинах. Неселективне блокування 5-НТ рецепторів, розташованих в цих органах, може призвести до небезпечних побічних дій і, навіть, до летальних наслідків.

Для більш глибокого розуміння особливостей дії блокаторів рецепторів серотоніну, необхідно знати як серотонін діє на рецептори і які фізіологічні ефекти при цьому виникають. Ступінь участі у функціональній перистальтичній активності ТТ різних 5-НТ рецепторів не однакова. Так 5-HT_1 забезпечує 45% перистальтичної активності, 5-HT_3 – 65% і 5-HT_4 – 85% і 5HT_7 – 40%. Слід зазначити, що блокування 5-HT_3 і особливо 5-HT_4 підтипів серотонінових рецепторів буде призводити до глибокого пригнічення моторики ТТ, знімати тонічний спазм гладких м'язів кишечнику, зменшувати гіперальгезію і при цьому не впливати на перистальтичну активність як шлунка, так і кишечнику [8].

Окрім органів травлення, 5-НТ рецептори розташовані у серці. Так, у міокарді виявлено 5-HT_4 тип рецепторів серотоніну. Його стимуляція може спровокувати фатальні аритмії. У вінцевих судинах серця верифіковані 5-HT_{1B} та 5-HT_{2a}. Надмірна їхня стимуляція може призвести до провокації стенокардії Принцметала [34].

Практично усі структури головного та спинного мозку мають 5HT_{1a}, 5-HT_{2a} та 5-HT_{2B}, які розташовані у гіпокампі та мигдаликах головного мозку. Активація 5HT_{1a} рецепторів забезпечує людині регуляцію настрою, контроль терморегуляції, апетиту, статеву поведінку та центральну регуляцію серцево-судинної системи [16]. Таким чином, блокуючи цей підтип рецепторів у головному мозку, ми можемо спровокувати виникнення депресивних розладів.

Тому селективні блокатори 5-HT_{1a} рецепторів серотоніну, які використовують у гастроентерології, не повинні проникати через гематоенцефалічний бар'єр.

Використання саме таких препаратів є найбільш доцільним при лікуванні м'язового спазму гладкої мускулатури органів травлення.

Серед препаратів із групи блокаторів 5-НТ рецепторів для лікування спастичних розладів ТТ слід виділити **альверину цитрат – селективний блокатор 5-HT_{1a} рецепторів серотоніну.**

Альверину цитрат, крім блокади 5-HT_{1a} рецепторів, блокує вхід кальцію у міоцит гладкої мускулатури порожнистих органів ТТ. Тобто альверину цитрат має подвійний механізм дії, і, відповідно, посилений спазмолітичнй ефект [12, 25].

На відміну від блокаторів Ca^{2+}-каналів (пінаверіуму броміду, отилонія броміду) альверину цитрат добре всмоктується і ефективно проявляє спазмолітину дію як при гіпертонічній і гіперкінетичній дискінезії верхніх відділів ТТ (включно з біліарними протоками та сфінктером Одді), так і при гіпертонічній і гіперкінетичній дискінезії нижніх відділів ТТ.

Слід підкреслити, що **альверину цитрат не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.**

Ще одним напрямком впливу на спазм гладкої мускулатури порожнистих органів ТТ є використання лікарських препаратів, які впливають на газоутворення та газовиділення. Оскільки ефективне виведення газів із просвіту кишечнику спричинює зменшення внутрішньопросвітного тиску в ньому, то таким чином зменшується спазм кишки, а в подальшому і біль у животі.

До препаратів, які впливають на газовиділення, належить симеткон. Симетикон є поверхнево-активною сполукою, що проявляє властивості піногасника: знижує поверхневий натяг бульбашок газу у ТТ, спричинюючи їхній розрив. Гази, що вивільняються при розриві бульбашок, поглинаються стінками кишечнику або виводяться завдяки перистальтиці, зменшуючи таким чином вміст газів в кишечнику.

Крім того доведено, що симетикон зменшує проникність кишкової стінки, таким чином запобігаючи можливому розвитку запалення у кишковій стінці. Цей механізм дії забезпечує додаткову анальгетичну дію симетикону [18].

Поєднання в одному препараті міотропоного спазмолітика альверину цитрату та симеткону – речовини із поверхнево-активними властивостями, суттєво покращує ефективність лікування як при гіпертонічній і гіперкінетичній дискінезії верхніх відділів ТТ (включно із біліарними протоками та сфінктером Одді), так і при гіпертонічній і гіперкінетичній дискінезії нижніх відділів ТТ, не викликаючи при цьому побічних ефектів як з боку ТТ, так і з боку інших органів та систем організму. Профіль ефективності такої комбінації у цілому співставний із профілем безпеки плацебо [9].

З метою оцінювання ефективності та безпечності такого поєднання проведено низку клінічних мультицентрових досліджень.

Зокрема, у подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідженні, проведене T. Wittmann та співавторами [39] увійшли 412 пацієнтів із синдромом подразненої товстої кишки, які відповідали критеріям Римського консенсусу III (інтенсивність болю у животі/дискомфорті становила 60 мм за візуальною аналоговою шкалою 0–100 мм). Пацієнтам довільно призначали для вживання або альверину цитрат 60 мг з симетиконом 300 мг три рази на добу або плацебо курсом 4 тиж.

Повний аналіз включав 409 пацієнтів (71,4% жінок, середній вік – 46,2±13,9 року). На 4-у тижні група альверину цитрат/симетикон мала більш низький показник болю та дискомфорту у животі (медіана: 40 мм проти 50 мм; p=0,047) і більш високий рівень відповіді (46,8% проти 34,3%, ОР=1,3; p=0,01) у порівнянні з групою плацебо. Пацієнти, які отримували альверину цитрат/симетикон, показали достовірне загальне покращення симптомів порівняно з тими, хто отримував плацебо (p=0,0001). Комбінація альверину цитрат/симетикон була значно ефективнішою, ніж плацебо при зменшенні болю або дискомфорту у животі у пацієнтів з синдромом подразненої товстої кишки.

Попередні побічні ефекти були співставні в обох групах.

Крім плацебо-порівняльних досліджень ефективності комбінації альверину цитрат/симетикон проводили також порівняльні аналізи з іншими спазмолітичними препаратами.

Так, M.A. Martinez-Vazkuez зі співавторами провели мета-аналіз рандомізованих контрольованих клінічних випробувань різних спазмолітиків для лікування пацієнтів із синдромом подразненої товстої кишки. Досліджуваними аген-

тами були пінаверію бромід, мебеверин, отілоній, тримебутин, альверину цитрат, гіосцин, альверину цитрат/симетикон, пінаверію бромід/симетикон, феноверин та дицикломін. Усього у мета-аналіз увійшли 2585 пацієнтів.

Отілоній та комбінація альверин/симетикон призводили до значного загального покращення, у той самий час як комбінація пінаверій/симетикон демонструвала тільки зменшення здуття живота. Усі спазмолітики були більш ефективними, ніж плацебо при лікуванні хворих із синдромом подразненої товстої кишки без будь-яких суттєвих побічних ефектів.

Додавання симетикону до альверину цитрату покращує ефективність спазмолітичної терапії, що продемонстровано на прикладі комбінації альверину цитрат/симетикон [36].

Слід зазначити, що для функціональних захворювань кишечнику характерний циклічний перебіг. Зокрема у дослідженнях, проведених P. Hungin та співавторами, встановлено, що симптоми подразненого кишечнику турбують хворих у середньому близько 8 днів на місяць [33]. Подібні дані були отримані в інших, більш тривалих дослідженнях, коли протягом 12-тижневого спостереження симптоми подразненого кишечнику спостерігались 7–33% часу від всього періоду дослідження [26]. Тому вивчення ефективності кишкових спазмолітинів не тільки при постійному вживанні, але й при лікуванні «за вимогою», є доцільним.

Такі дослідження для комбінації альверину цитрат/симетикон були проведені.

Так, у роботі P. Ducrotte зі співавторами була використана тактика двох терапевтичних стратегій лікування хворих із синдромом подразненої товстої кишки: альверину цитрат/симетикон «за вимогою» або рутинне лікування, обране лікарем. Було обстежено 436 пацієнтів (середній вік – 54,4 року, жінок – 73,4% від всіх обстежених). У групі альверину цитрат/симетикон було 222 хворих, 214 пацієнтів отримували рутинне лікування переважно іншими спазмолітиками.

Через 6 міс поліпшення якості життя, зменшення важкості захворювання та ефективність у зменшенні проявів синдрому подразненої товстої кишки було більш вираженою у групі з використання альверину цитрат/симетикон «за вимогою», ніж у групі з стандартним лікуванням. Крім того, показники ефективності терапії комбінації альверину цитрат/симетикон «за вимогою» опосередковано збільшувалися через достовірне зменшення використання знеболювальних препаратів хворими даної групи порівняно із пацієнтами, які отримували стандартну терапію [23].

Отже, комбінація альверину цитрат/симетикон є добре вивченою та має достатню доказову базу щодо її використання у медичній практиці.

На фармацевтичному ринку України комбінація альверину цитрат/симетикон представлена препаратом під назвою Метеоспазміл фармацевтичної компанії Майолі Спіндлер (Франція), що містить у своєму складі 60 мг альверину цитрат та 300 мг симетикону. Форма випуску – капсули. Призначається по 1 капсулі 2–3 рази на добу.

ВИСНОВКИ

Отже, біль у животі є поширеним симптомом, який змушує пацієнтів звертатись як до сімейного лікаря, так і в лікарні швидкої медичної допомоги.

Знання патофізіологічних механізмів виникнення болю в животі допоможе практичним лікарям швидко визначатись із диференційним діагнозом та тактикою лікування пацієнтів із такими скаргами.

Комбінація альверину цитрат/симетикон (Метеоспазміл) у дозі 1 капсула 2–3 рази на добу є високоефективним препаратом для лікування вісцерального болю із переважанням гіпертонічної та гіперкінетичної дискінезії порожнистих органів травного тракту.

Комбінацію альверину цитрат/симетикон (Метеоспазміл) можливо використовувати як у разі тривалого «курсового» лікуванні, так і при лікуванні «за вимогою».

Боль в животе: что необходимо знать семейному врачу

И.Г. Палий, С.В. Заика

Статья посвящена проблемам абдоминальной боли в практике семейного врача. Рассмотрены основные этологические факторы и механизмы возникновения, клинические признаки, алгоритм диагностики и тактика лечения. Детально освещены механизмы развития спазма гладкой мускулатуры пищеварительного тракта (ПТ) и роль различных факторов, в частности серотонина в его возникновении. Рассмотрены преимущества и недостатки различных миотропных спазмолитиков. Представлены преимущества селективного блокатора 5-НТ1а рецепторов серотонина – альверина цитрата – в лечении спазма гладкой мускулатуры кишечника. Проведен анализ результатов использования комбинации альверина цитрат/симетикон как при гипертонической и гиперкинетической дискинезии верхних отделов ПТ (включая билиарные протоки и сфинктер Одди), так и при гипертонической и гиперкинетической дискинезии нижних отделов ПТ.

Ключевые слова: *боль в животе, диагностика абдоминальной боли, миотропные спазмолитики, селективный блокатор 5-НТ1а рецепторов серотонина, альверина цитрат, симетикон, Метеоспазмил.*

Abdominal pain. What the family doctors needs to know

I.G. Paliy, S.V. Zaika

The article is devoted to the problem of abdominal pain in the practice of family doctors. The main factors, mechanisms of occurrence, clinical manifestations and algorithm of diagnostics and treatment tactics are considered. The mechanisms of the appearance of smooth muscle's spasm in the gastrointestinal tract and the role of various factors and, in particular, serotonin are described in details. The advantages and disadvantages of different myotropic spasmolytics are considered. The advantages of the selective blocker of serotonin 5-HT1a receptors – alverine citrate – in the treatment of smooth muscle's spasm in the intestine are presented. It was carried out an analysis of the results of using alverine citrate/simethicone combination in both cases: in hypertonic and hyperkinetic dyskinesia of the upper gastrointestinal tract (including biliary ducts and sphincter of Oddi) and in hypertonic and hyperkinetic dyskinesia of the lower parts of the gastrointestinal tract.

Key words: *abdominal pain, diagnostic of abdominal pain, myotropic spasmolytics, selective blocker of 5-HT1a serotonin receptors, alverine citrate, simethicone, Meteospasmyl.*

Сведения об авторах

Палий Ирина Гордеевна – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56. *E-mail: prof.iryna@gmail.com.*

Заика Сергей Владимирович – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56

МЕТЕОСПАЗМІЛ

Ідеальна пара спазмолітика та піногасника
для патогенетичного лікування болю і дискомфорту в животі

60 мг

АЛЬВЕРИН

- Усуває спазм
- Нормалізує кишковий транзит
- Знижує збудливість механорецепторів стінки кишечнику
- Підвищує больовий поріг, блокуючи передачу больових сигналів

300 мг

СИМЕТИКОН

- Покриває слизову оболонку
- Створює захисний бар'єр, сприяючи зниженню міжклітинного проникнення
- Сприяє злиттю та евакуації газових бульбашок

Реклама лікарського засобу. Метеоспазміл, капсули: Р.П. МОЗ України: №UA/8767/01/01 від 30.12.2013. Виробник. Лабораторії Майолі-Спіндлер, Франція. Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів.

ТОВ «ІМАТЕМ»: вул. Пушкінська, 39, оф. 19, м. Київ, 01004.
Тел.: (044) 288-34-22
Факс: (044) 288-33-63

IMA tem

MAYOLY SPINDLER

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баранская Е.К. Боль в животе: клинический подход к больному и алгоритм лечения. Место спазмолитической терапии в лечении абдоминальной боли // Фарматека. – 2005. – № 14. – С. 1–8.
2. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика Руководство для врачей / Под ред. проф. А.М. Вейна. – М.: МИА, 2000. – 752 с.
3. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 704 с.
4. Патологическая физиология Под редакцией А.Д. Адо, М.А. Адо, В.И. Пыцкого, Г.В. Порядина, Ю.А. Владимирова. – М.: Триада-Х, 4 издание. – 2000. – 607 с.
5. Патофізіологія: підручник / М.Н. Зайко, Ю.В. Биць, Г.М. Бутенко та ін. – К.: Медицина, 2008. – 704 с.
6. Передерий В.Г. Синдром раздраженной кишки как самостоятельный диагноз и одно из наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний / В.Г. Передерий, С.М. Ткач, С.В. Скопиченко. – К. : КНФ, 2007. – 287 с.
7. Передерий В.Г. Кислотозависимые заболевания. Современные подходы к диагностике, лечению и ведению больных с ГЭРБ, пептическими язвами, НПВП-гастропатиями, функциональной диспепсией и другими гиперсекреторными заболеваниями / В.Г. Передерий, С.М. Ткач, Ю.Г. Кузенко, Скопиченко С.В.: монография. – К. : ООО «Тиса ЛТД», 2008. – 425 с. – (Библиотека практического врача).
8. Плотникова Е.Ю. Роль серотониновых рецепторов в моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта / Е.Ю. Плотникова, О.А. Краснов // Ледащий врач. – 2014. – № 8. – С. 40–44.
9. Ситкин С.И. Воспаление, микробиота, висцеральная гиперчувствтельность – новые и «старые» терапевтические мишени при синдроме раздраженного кшечнка // Клин. Перспективы гастроэнтерологи, гепатологии. – 2014. – № 3. – С. 43–52.
10. Яковенко Э.П. Абдоминальный болевой синдром: этиология, патогенез и вопросы терапии // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. № 4. – С. 1–4.
11. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., Прянишникова А.С., Попова Е.В., Григорьева Ю.В. Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии // РМЖ. – 2009. – № 2. – С. 48.
12. Annaházi A., Róka R., Rosztóczy A., Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome // World J. Gastroenterol. – 2014. – 20 (20). – P. 6031–6043.
13. Balestra B., Vicini R., Pastoris O. at al. 5-HT receptors and control of intestinal motility: expression and hierarchic role // Poster Session, Bologna. – 2011.
14. Bearcroft C.P., Perrett D., Farthing M.J. Postprandial plasma 5-hydroxytryptamine in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: a pilot study // Gut. – 1998. – № 42. – P. 42–46.
15. Berger M., Gray J.A., Roth B.L. The expanded biology of serotonin // Annu Rev Med. – 2009. – 60. – P. 355–366.
16. Blier P., Ward N.M. Is the a role for 5HT-1A-agonists in the treatment of depression // Biol. Psychiat. – 2003. – Vol. 53. – P. 193–203.
17. Boerckxstaens G.E., Pelckmans P.A., Rampart M. at al. Pharmacological characterization of 5-hydroxytryptamine receptors in the canine terminal ileum and ileocolonic junction // J Pharmacol ExpTher. – 1990. – № 254. – P. 652–658.
18. Bueno L., Beaufrand C., Theodorou V., Andro-Delestrain M.C. Influence of simethicone and alverine on stress-induced alterations of colonic permeability and sensitivity in rats: beneficial effect of their association // J. Pharm. Pharmacol. – 2013. – 65 (4). – P. 567–573.
19. Crowell M.D. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome // Br J Pharmacol. – 2004. – № 141. – P. 1285–1293.
20. De Maeyer J.H., Lefebvre R.A., Schuurkes J.A. 5-HT4 receptor agonists: similar but not the same // Neurogastroenterol Motil. – 2008. – 20. – P. 99–112.
21. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorers: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV // Gastroenterol. – 2016. – Vol. 150, N 6. – P. 1262–1279.
22. Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. Gastroenterology – 2006; 130 (5).
23. Ducrotte P., Grimaud J.C., Dapoigny M., Personnic S., O'Mahony V., Andro-Delestrain M.C. On-demand treatment with alverine citrate/simeticone compared with standard treatments for irritable bowel syndrome: results of a randomised pragmatic study // Int. J. Clin. Pract. – 2014. – 68 (2). – P. 245–254.
24. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part I: overall and upper gastrointestinal diseases. Gastroenterology. – 2009;136:376–86.
25. Gupta D., Radhakrishnan M., Kurhe Y. Anxiolytic-like effects of alverine citrate in experimental mouse models of anxiety // Eur. J. Pharmacol. – 2014. – 742. – P. 94–101.
26. Hahn B., Watson M., Yan S., Gunput D., Heuijerjans J. Irritable bowel syndrome symptom patterns: frequency, duration, and severity // Dig. Dis. Sci. – 1998. – 43 (12). – P. 2715–8.
27. Halder SL, McBeth J, Silman AJ, Thompson DG, Macfarlane GJ. Psychosocial risk factors for the onset of abdominal pain. Results from a large prospective population-based study. Int J Epidemiol 2002;31:1219–25.
28. Hannon J., Hoyer D. Molecular biology of 5-HT receptors // Behav Brain Res. – 2008. – 195. – P. 198–213.
29. Hansen M.B. Small intestinal manometry // Physiol Res. – 2002. – 51. – P. 541–556.
30. Hansen M.B., Gregersen H., Husebye E., Wallin L. Effect of serotonin and ondansetron on upper GI manometry in healthy volunteers // Neurogastroenterol Motil. – 2000. – № 12. – P. 281.
31. Hillilä MT, Färkkilä NJ, Färkkilä MA. Societal costs for irritable bowel syndrome: a population based study. Scand J Gastroenterol 2010;45:582–91.
32. Hopkinson G.B., Hinsdale J., Jaffe B.M. Contraction of canine stomach and small bowel by intravenous administration of serotonin. A physiologic response? // Scand J Gastroenterol. – 1989. – № 24. – P. 923–932.
33. Hungin P., Chang L., Locke R., Dennis H., Barghout V. Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. // Aliment. Pharmacol Ther. – 2005. – № 21 (11). – P. 1365–75.
34. Kaumann A.J., Levy F.O. 5-Hydroxytryptamine receptors in the human cardiovascular system // Pharmacology & Therapeutics. – 2006. – № 111. – С. 674–706.
35. Kim D.Y., Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection // Am J Gastroenterol. – 2000. – № 95. – P. 2698–2709.
36. Martínez-Vázquez MA., Vázquez-Elizondo G., González-González JA., Gutiérrez-Udave R., Maldonado-Garza H.J., Bosques-Padilla F.J. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis // Rev. Gastroenterol. Mex. – 2012. – 77 (2). – P. 82–90.
37. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, Gangarosa LM, Thiny MT, Stizenberg K, Morgan DR, Ringel Y, Kim HP, Dibonaventura MD, Carroll CF, Allen JK, Cook SF, Sandler RS, Kappelman MD, Shaheen NJ. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. Gastroenterology 2012; Aug 8 [Epub ahead of print], Sandler RS. Digestive and liver diseases statistics, 2004 // Gastroenterology. – 2004. – № 126. – 1448–53.
38. Weinstein WM, Hawkey CJ, Bosch J. Clinical Gastroenterology and Hepatology. Elsevie. – 2005. – 1191 p.
39. Wittmann T., Paradowski L., Ducrotté P., Bueno L., Andro Delestrain M.C. Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome – a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2010. – 31 (6). – P. 615–624.

Статья поступила в редакцию 15.09.17